

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

553394

(43) 国際公開日
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/092113 A1(51) 国際特許分類⁷: C07C 233/09,
233/20, 231/20, 231/08, 269/02, 271/64, 67/20, 69/533,
57/03, C12P 41/00, C12N 9/16 // C12R 1:72, 1:645, 1:38

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005465

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 16 日 (16.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-114783 2003 年 4 月 18 日 (18.04.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 Osaka (JP). 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大黒 一美 (OKURO, Kazumi) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP). 天野 進 (AMANO, Susumu) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP). 木崎 憲之 (KIZAKI, Noriyuki) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP). 武居 輝明 (TAKESUE, Teruaki) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP). 満田 勝 (MITSUDA, Masaru) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社

高砂工業所内 Hyogo (JP). 伊藤 紀幸 (ITO, Noriyuki) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP). 八十原 良彦 (YASOHARA, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 安富 康男, 外 (YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒5320011 大阪府大阪市淀川区西中島 5 丁目 4 番 2 0 号 中央ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE 2-ALLYLCARBOXYLIC ACID DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 光学活性 2-アリルカルボン酸誘導体およびその製造法

(57) Abstract: A process by which an optically active 2-allylcarboxylic acid derivative which is useful as an intermediate for medicines can be easily and industrially produced from a material available at low cost; and a 2-allylcarboxamide derivative which is a novel important intermediate therefor. An N-allylcarboxamide derivative is reacted with a base by diastereoselective rearrangement to obtain a 2-allylcarboxamide derivative. This derivative is converted to a carbamate and solvolyzed to obtain an optically active 2-allylcarboxylic ester. This ester is stereoselectively hydrolyzed with an enzyme to produce a 2-allylcarboxylic acid having a high optical purity. The 2-allylcarboxamide derivative compound is a novel intermediate in the production process.

(57) 要約: 本発明は医薬品中間体として有用な光学活性 2-アリルカルボン酸誘導体を、安価で入手可能な原料から、簡便かつ工業的に製造可能な方法、ならびに、それらの重要新規中間体化合物 2-アリルカルボン酸アミド誘導体を提供する。カルボン酸 N-アリルアミド誘導体を塩基と反応させてジアステレオ選択的転位反応により 2-アリルカルボン酸アミド誘導体とし、次いで、カーバメート化、加溶媒分解反応により得られる光学活性 2-アリルカルボン酸エステルを、酵素を用いて立体選択的に加水分解させ、高光学純度の 2-アリルカルボン酸を製造する。また、本製造プロセスにおける新規中間体である 2-アリルカルボン酸アミド誘導体化合物である。

WO 2004/092113 A1

明細書

光学活性 2-アリルカルボン酸誘導体およびその製造法

技術分野

- 5 本発明は新規な中間体化合物 2-アリルカルボン酸アミド誘導体、およびその中間体を利用した光学活性な 2-アリルカルボン酸誘導体の製造法に関する。たとえば、本発明により製造可能な光学活性 2-アリルオクタン酸はアストロサイト機能改善剤中間体となることが知られている（特開平 7-316092）。

10 背景技術

- 従来、光学活性 2-アリルオクタン酸の製造法としては、1) 光学活性体であるカンファーサルタムのオクタン酸アミド化合物をジイソプロピルリチウムアミドと反応させ、次にアリルハロゲン化物と反応させることによりオクタン酸アミドの 2 位にジアステレオ選択的にアリル基を導入し、過酸を用いてカンファーサルタム補助基を除去する方法、または上記アリル基の代わりにプロパルギル基を導入し、アリル基へと還元する方法（WO 99/58513）、2) ラセミ体のプロピニルオクタン酸を光学活性フェネチルアミンで分別再結晶法により光学分割し、得られた光学活性体を還元する方法（特開平 8-291106）、等が知られている。

- 20 しかしながら、上記（1）の方法は、極めて高価なキラル補助基であるカンファーサルタムを必要とすること、アリル化あるいはプロパルギル化反応を -78℃の超低温で実施する必要があること、補助基のカンファーサルタムの除去に過酸化水素を必要とするなど、工業的規模で実施するには多くの問題がある。また、従来法（2）に関しては、光学分割効率が低く、特に医薬品中間体として使用で
25 きる、十分な光学純度を有する 2-プロピニルオクタン酸を取得するには、複数回の分別結晶化を行わなければならない、収率の低下が避け難い。

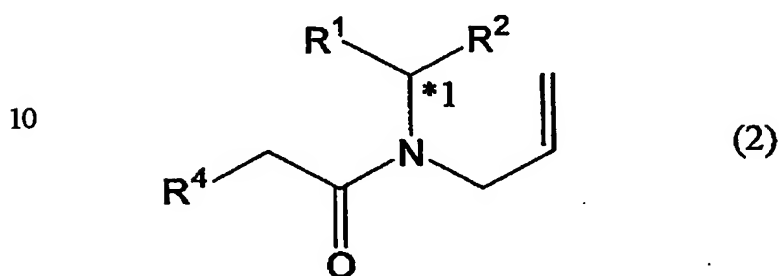
発明の要約

本発明者らは、上に述べた従来法の諸問題を鑑み、工業的に取り扱いが容易で、

2

かつ安価に入手可能な原料、試剤のみを用いて、大規模でも安全に操作することが可能な方法を鋭意検討した結果、極めて安価な光学活性源を不斉補助基として利用し、極低温反応を利用することなくカルボン酸の2位を立体選択的にアリル化し、極めて効率よく保護基を脱離させ、さらに酵素反応を利用した、効率的かつ高い光学純度を有する2-アリルカルボン酸を新規な重要中間体2-アリルカルボン酸アミド化合物を経由し、製造、取得する方法を開発するに至った。

すなわち、本発明は、(a) 下記式(2)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 はそれぞれ独立して炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。*1は不斉炭素を表す) で表されるカルボン酸アミド化合物を有機金属化合物と反応させ、さらに式

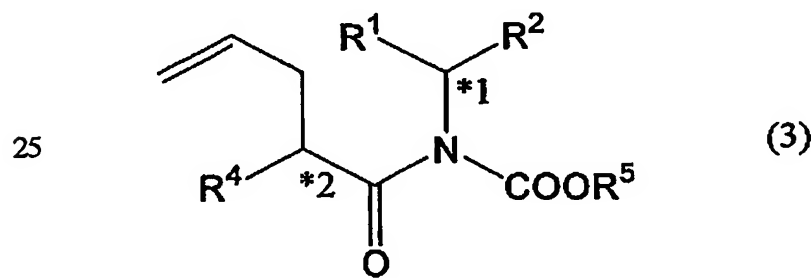
15

C_1COOR^5

(式中、 R^5 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す) で表される化合物と反応させることにより下記式(3)

20

3)



(式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、*1は前記に同じ。*2は不斉炭素を表す) で表

される 2-アリルカルボン酸アミド誘導体に導き、

(b) つぎに式 MOR^6 (式中 M はアルカリ金属を表す。 R^6 は炭素数 1 ~ 20 の置換もしくは無置換のアルキル基を表す) で表される化合物と反応させることにより下記式 (4)

5



10 (式中 R^4 、 R^6 、*2 は前記に同じ) で表される 2-アリルカルボン酸エステル誘導体に導き、

(c) 更に加水分解することを特徴とする、下記式 (5)

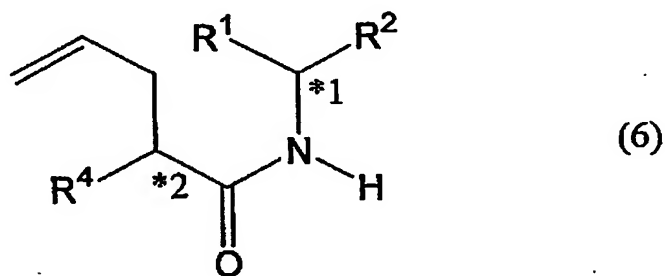
15



(式中 R^4 、*2 は前記に同じ) で表される光学活性 2-アリルカルボン酸の製造法である。

20 また本発明は、上記式 (2) で表されるカルボン酸アミド化合物を有機金属化合物と反応させることを特徴とする、下記式 (6)

25



(式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、*1 は前記に同じ。*2 は不斉炭素を表す) で表される 2-アリルカルボン酸アミド誘導体の製造法である。

また本発明は、上記式(6)で表される化合物を塩基と反応させ、さらに式

$$C1COOR^5$$

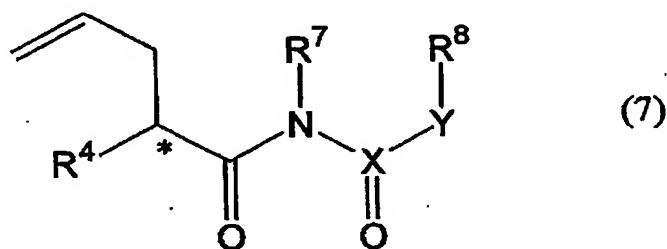
(式中、 R^5 は前記に同じ)で表される化合物と反応させることを特徴とする、
上記式(3)で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体の製造法である。

- 5 また本発明は、上記式(2)で表されるカルボン酸アミド化合物を有機金属化合物と反応させ、さらに式



(式中、 R^5 は前記に同じ)で表される化合物と反応させることを特徴とする、
上記式(3)で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体の製造法である。

- 10 また本発明は、下記式(7)



15

- (式中 R^4 は前記に同じ。 R^7 、 R^8 はそれぞれ炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表すが互いに結合して環を
- 20 形成してもよい。 X はC、S又はS(O)を表す。 Y はCH、O又はNHを表す。
*は不斉炭素を表す)で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体を、式MO
 R^9 (式中Mはアルカリ金属を表す。 R^9 は水素または炭素数1～20の置換もしくは無置換のアルキル基を表す)で表される化合物と反応させ、必要に応じて
更にエステルを加水分解することを特徴とする、下記式(8)

25

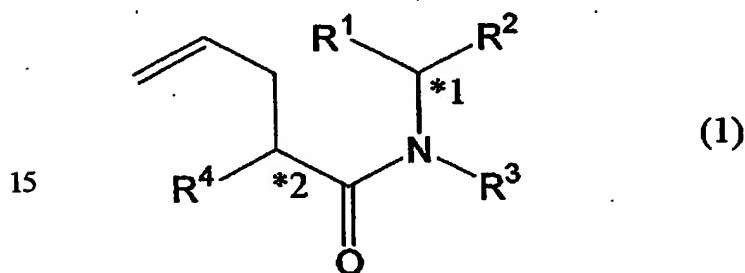


(式中 R^4 、 R^9 、* は前記に同じ) で表される 2-アリルカルボン酸またはそのエステル誘導体の製造法である。

また本発明は、上記式 (4) で表される 2-アリルカルボン酸エステル誘導体に、不斉加水分解活性を有する酵素源を作用させ、生成する光学活性 2-アリルカルボン酸を採取することを特徴とする、上記式 (5) で表される光学活性 2-アリルカルボン酸の製造法である。

また本発明は、上記式 (4) で表される 2-アリルカルボン酸エステル誘導体に、不斉加水分解活性を有する酵素源を作用させ、未反応の光学活性 2-アリルカルボン酸エステルを採取することを特徴とする、上記式 (4) で表される光学活性 2-アリルカルボン酸エステルの製造法である。

また本発明は、下記式 (1)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、* 1、* 2 は前記に同じ) で表される 2-アリルカルボン酸アミド誘導体化合物である。

発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

まず、式 (1) で表される 2-アリルカルボン酸アミド誘導体化合物について述べる。

式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立にアルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。アルキル基としては、炭素数 1~18 (好ましくは 1~10、より好ましくは 1~6) の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキ

シル基などを挙げることができる。

アリール基としては炭素数6～20（好ましくは6～10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げることができる。

アラルキル基としては炭素数7～20（好ましくは7～10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることができる。

R^1 としては炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基が好ましく、特にフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基が好ましい。 R^2 としては炭素数1～18の置換もしくは無置換のアラルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

R^1 、 R^2 の組み合わせとしては、例として明示した上記置換基類の任意の組み合わせでよいが、好ましくは R^1 がアリール基、 R^2 がアラルキル基または R^1 がアリール基、 R^2 がアラルキル基の組み合わせであり、より好ましくは R^1 がフェニル基、4-メチルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基のうちいずれか1つの基であり、 R^2 がメチル基の組み合わせであるか、または R^1 がフェニル基、 R^2 が4-メチルベンジル基であり、さらに好ましくは R^1 がフェニル基、 R^2 がメチル基となる組み合わせである。

式中、 R^4 はアルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。アルキル基としては、炭素数1～18（好ましくは1～10、より好ましくは1～6）の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基などを挙げるこ
5 ができる。

アリール基としては炭素数6～20（好ましくは6～10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げるこ
10 ができる。

アラルキル基としては炭素数7～20（好ましくは7～10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-フェニルエチル基、1-（4-メチルフェニル）エチル基、1-（4-メトキシフェニル）エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げるこ
15 ができる。

R^4 はこれらのうち好ましくはアルキル基であり、さらに好ましくは*n*-ヘキシル基である。
20

R^3 は水素、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、またはアラルキルオキシカルボニル基を表す。

アルキルオキシカルボニル基としては、炭素数2～20（好ましくは2～11、より好ましくは2～7）の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、*tert*-ブチルオキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカル
25

ボニル基、 n -ヘキシルオキシカルボニル基などを挙げることができる。

アリールオキシカルボニル基としては炭素数7~20（好ましくは7~11）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニルオキシカルボニル基、1-ナフチルオキシカルボニル基、2-ナフチルオキシカルボニル基、4-メチル
5 フェニルオキシカルボニル基、3-メチルフェニルオキシカルボニル基、2-メチルフェニルオキシカルボニル基、4-エチルフェニルオキシカルボニル基、3-エチルフェニルオキシカルボニル基、4-メトキシフェニルオキシカルボニル基、3-メトキシフェニルオキシカルボニル基、2-メトキシフェニルオキシカルボニル基、4-ニトロフェニルオキシカルボニル基、4-フェニルフェニルオ
10 キシカルボニル基、4-クロロフェニルオキシカルボニル基、4-プロモフェニルオキシカルボニル基などを挙げることができる。

アラルキルオキシカルボニル基としては炭素数8~20（好ましくは8~11）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、4-メチルベンジルオキシカルボニル基、3-メチルベンジルオキシカルボニル
15 基、2-メチルベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基、2-フェニルプロピルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

好ましくは、水素、フェニルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボ
20 ニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基を挙げることができるが、さらに好ましくは水素、フェニルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基である。

*1で表される不斉炭素はR体の絶対配置を有するものであってもよいし、S体の絶対配置を有するものであってもよい。同様に*2で表される不斉炭素もR
25 体の絶対配置を有するものであってもよいし、S体の絶対配置を有するものであってもよい。

次に、式(2)で表されるカルボン酸アミド化合物と有機金属化合物を反応させ、つぎに式C1COOR⁵で表されるクロロ炭酸エステル類と反応させて式(3)で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体を製造する工程について説明

する。

本工程で使用される化合物（２）は例えば容易に入手可能なカルボン酸ハライドやカルボン酸無水物とN-アリルアミン誘導体とのアミド化反応や、カルボン酸アミド化合物のN-アリル化反応により製造することができる。化合物（２）

- 5 としてラセミ体を用いることもできるし、光学活性体を用いることもできるが、光学活性体が好ましい。

式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立にアルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。アルキル基としては、炭素数1～18（好ましくは1～10、より好ましくは1～6）の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-
10 *n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基などを挙げることもできる。

アリール基としては炭素数6～20（好ましくは6～10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-
15 1-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-プロモフェニル基などを挙げることもできる。

20 アラルキル基としては炭素数7～20（好ましくは7～10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-（4-メチルフェニル）エチル基、1-（4-メトキシフェニル）エ
25 チル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることもできる。

式（２）において R^1 としてはアリール基が好ましく、なかでもフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-プロモフェニル基、1-ナフ

チル基、2-ナフチル基が好ましい。

式(2)において R^2 としてはメチル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基が好ましく、メチル基、4-メチルベンジル基が更に好ましい。

R^1 、 R^2 の組み合わせとしては、例として明示した上記置換基類の任意の組み合わせでよいが、好ましくは R^1 がアリール基、 R^2 がアルキル基または R^1 がアリール基、 R^2 がアラルキル基の組み合わせであり、より好ましくは R^1 がフェニル基、4-メチルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基のうちいずれか1つの基であり、 R^2 がメチル基の組み合わせであるか、または R^1 がフェニル基、 R^2 が4-メチルベンジル基であり、さらに好ましくは R^1 がフェニル基、 R^2 がメチル基となる組み合わせである。

式中、 R^4 はアルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。アルキル基としては、炭素数1~18（好ましくは1~10、より好ましくは1~6）の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基などを挙げる事ができる。

アリール基としては炭素数6~20（好ましくは6~10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げる事ができる。

アラルキル基としては炭素数7~20（好ましくは7~10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチル

フェニル) エチル基、1-(4-メトキシフェニル) エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることができる。

これらのうち好ましくはアルキル基でありさらに好ましくはn-ヘキシル基である。

- 5 使用される有機金属化合物としては、有機リチウム化合物、有機カリウム化合物、有機マグネシウム化合物を挙げることができるが、好ましくは有機マグネシウム化合物であり、より好ましくはハロゲン化t-ブチルマグネシウムであり、さらに好ましくは塩化t-ブチルマグネシウムである。使用量としては一般には式(2)で表される化合物に対し、1モル倍以上であればよいが、好ましくは1.0モル倍~2.0モル倍、さらに好ましくは1.1モル倍~1.3モル倍である。

式C1COOR⁵中、R⁵はアルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。

- 15 アルキル基としては、炭素数1~18(好ましくは1~10、より好ましくは1~6)の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基などを挙げることができる。

- 20 アリール基としては炭素数6~20(好ましくは6~10)の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げることができる。

- 25 アラルキル基としては炭素数7~20(好ましくは7~10)の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることができる。

R⁵として好ましくは、フェニル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基を挙げることができるが、さらに好ましくはフェニル基、イソプロピル基である。

式C1COOR⁵で表されるクロロ炭酸エステル化合物の使用量としては、化合物(2)に対し1モル倍以上であれば特に制限はないが、好ましくは1.0モル倍～5.0モル倍である。

反応に使用される溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に制限はなく、例えばヘキサン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)およびこれらの混合物を挙げることができ、好ましくはトルエンである。

反応温度は、有機金属化合物との反応は通常25℃～100℃であり、好ましくは60℃～90℃である。反応時間は反応温度ならびに使用される有機金属化合物の量により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは5時間～10時間である。

つぎにクロロ炭酸エステルC1COOR⁵との反応は通常0℃～100℃であり、好ましくは10℃～70℃、さらに好ましくは20℃～50℃である。反応時間はC1COOR⁵の使用量や反応温度にもよるが通常1時間～48時間、好ましくは5時間～24時間である。

上記化合物(2)から(3)の製造工程は上述のように連続的に行うことができるが、必要とあればそれぞれ独立に行うこともできる。すなわち、式(2)で表される化合物を有機金属化合物と反応させることにより式(6)で表される化合物に導き、さらに化合物(6)を塩基と反応させ、続いて化合物C1COOR⁵と反応させることにより化合物(3)を製造することができる。R¹、R²、R⁴、R⁵については上述の通りである。

ここで、化合物(2)から化合物(6)への製造工程に関する実施形態は上述のとおりである。また、化合物(6)から化合物(3)への工程における実施形態も上述のとおりであるが、塩基としてはアルカリ金属化合物や、アルカリ土類金属化合物が挙げられる。アルカリ金属化合物としては有機リチウム化合物や、

有機カリウム化合物のほか、アルカリ金属水素化物が挙げられる。なかでもアルカリ金属水素化物が好ましく、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどを挙げることができるが、好ましくは水素化ナトリウムである。アルカリ土類金属化合物としては、上述の有機マグネシウム化合物が挙げられる。

- 5 生成した化合物(3)または化合物(6)は反応後、酢酸エチル、エーテル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒から抽出することにより得ることができ、必要に応じてクロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの操作により精製単離することができる。また、化合物(3)または化合物(6)は、通常、ジアステレオマー混合物として生成するが、結晶化によりそのジアステレオマー過剰率を好適に
- 10 高めることができる。ここで、ジアステレオマー過剰率とは、
(ジアステレオマーAの存在量－ジアステレオマーBの存在量) / (ジアステオマーAの存在量＋ジアステレオマーBの存在量) × 100%
で定義される。

- 結晶化に用いる溶媒としては特に制限はなく、例えばペンタン、ヘキサン、ヘ
- 15 プタン、オクタン、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、ベンゼン、キシレン、トリメチルベンゼン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸t-ブチル、ジ
- 20 メチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、およびこれらの混合溶媒などを挙げることができる。結晶化の条件は適宜決定することができる。

- また、抽出することなく、必要に応じて脱水または脱水濃縮して次工程に使用
- 25 してもよい。

次に化合物(3)から化合物(4)の製造工程について述べる。本工程では化合物(3)を式MOR⁶で表される化合物と反応させることにより化合物(4)を製造する。R¹、R²、R⁴、R⁵については上述の通りである。

式MOR⁶中、R⁶としては炭素数1～20(好ましくは1～10、より好ま

しくは1～6)の置換もしくは無置換のアルキル基を挙げることができ、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、イソペンチル基などであるが、好ましくはメチル基、エチル基であり、

5 さらに好ましくはメチル基である。

Mはアルカリ金属原子を表し、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子を挙げることができるが、好ましくはナトリウム原子である。

式MOR⁶で表される化合物の使用量としては、化合物(3)に対し、一般に1モル倍以上使用すればよく、好ましくは1.1モル倍～3.0モル倍であるが、
10 化合物(3)に対し1.0モル倍以上のR⁶OHを併用すれば、MOR⁶は1.0モル倍以下でもよい。R⁶OHを使用する場合、その使用量は1.0モル倍以上であれば特に制限はない。さらにこの場合、MOR⁶は好ましくは化合物(3)に対し0.01モル倍～10.0モル倍、より好ましくは0.1モル倍～3.0モル倍、さらに好ましくは0.5モル倍～2.5モル倍である。

15 用いられる溶媒としては反応を阻害するものでなければ特に制限はなく、例えば、上述のR⁶OHのほか、ヘキサン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、DMF、DMSO、NMPおよびこれらの混合溶媒を挙げることができる、特に好ましくはヘキサン、テトラヒドロフランである。

20 反応は通常、-20℃～50℃であり、好ましくは-10℃～30℃である。反応時間は通常、0.5時間～24時間、好ましくは1時間～18時間である。

生成した化合物(4)は反応後、酢酸エチル、トルエン、ヘキサン、エーテル等の有機溶媒で抽出することにより得ることができ、必要に応じて、クロマトグラフィー、結晶化、蒸留等の操作により精製することができる。また、抽出することなく、必要に応じ脱水、または脱水濃縮して反応溶液を次工程に使用しても
25 よい。

次に、化合物(7)から化合物(8)の工程について述べる。R⁴については上述の通りである。式中、R⁷、R⁸はそれぞれ炭素数1～18のアルキル基、炭素数6～20のアリール基または炭素数7～20のアラルキル基を表すが互い

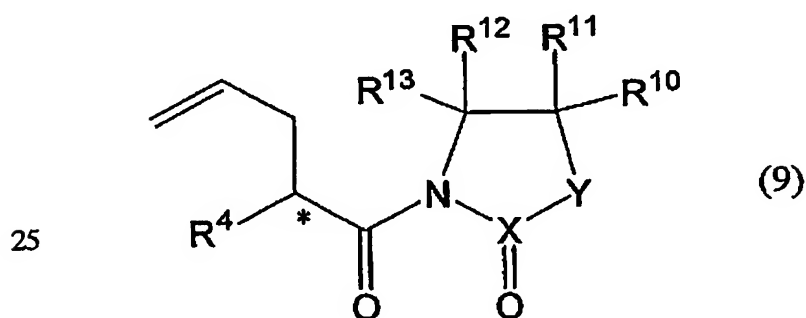
に結合して環を形成してもよい。また、不斉炭素が含まれていてもよい。

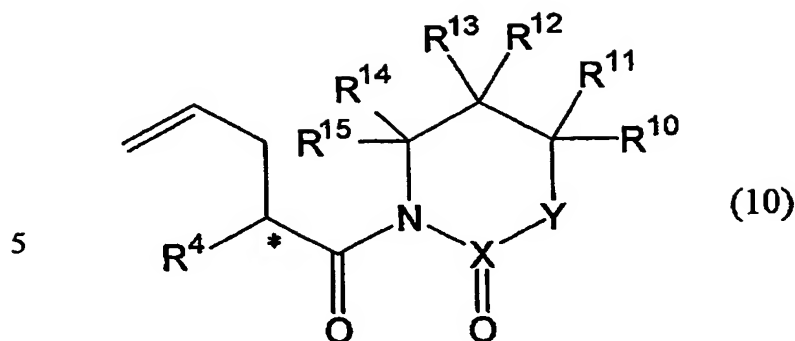
アルキル基としては、炭素数1～18（好ましくは1～10、より好ましくは1～6）の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基などを挙げることができる。

アリール基としては炭素数6～20（好ましくは6～10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-プロモフェニル基などを挙げる事ができる。

アラルキル基としては炭素数7~20（好ましくは7~10）の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることができる。

20 R^7 、 R^8 が互いに結合した場合、上記式(7)として、下記式(9)





(式中 R^4 、 X 、 Y 及び $*$ は前記におなじ。 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} はそれぞれ独立して炭素数1～18の置換もしくはは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくはは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくはは無置換のアラルキル基を表す)で表される化合物が挙げられる。

R^7 としては、(R)または(S)の絶対配置を有する1-フェニルエチル基が好ましい。 R^8 としては、フェニル基、イソプロピル基が好ましい。

式(7)、(9)及び(10)中、 X はC、S又はS(O)を表し、 Y はCH、O又はNHを表す。 X は炭素が好ましく、 Y は酸素が好ましい。

式 MOR^9 中 R^9 としては水素または炭素数1～20(好ましくは1～10、より好ましくは1～6)の置換もしくはは無置換のアルキル基を挙げることができ、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、イソペンチル基などであるが、好ましくはメチル基、エチル基であり、さらに好ましくはメチル基である。

M はアルカリ金属原子を表し、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子を挙げることができるが、好ましくはナトリウム原子である。

式 MOR^9 で表される化合物の使用量としては、化合物(7)に対し、一般に1モル倍以上使用すればよく、好ましくは1.1モル倍～3.0モル倍であるが、化合物(7)に対し1.0モル倍以上の R^9OH (但し R^9 はH以外)を併用すれば、 MOR^9 は1.0モル倍以下でもよい。 R^9OH を使用する場合、その使用量は1.0モル倍以上であれば特に制限はない。さらにこの場合、 MOR^9 は好ましくは化合物(7)に対し0.01モル倍～10.0モル倍、より好ましく

は0.1モル倍～3.0モル倍、さらに好ましくは0.5モル倍～2.5モル倍である。

通常、 MOR^9 において R^9 が水素原子の場合は、必要に応じて過酸化水素を共存させて反応を行ってもよく、生成する化合物(8)は前記式(5)で表される2-アリルカルボン酸となり、 R^9 が水素原子以外の場合は、生成する化合物(8)は前記式(4)で表される2-アリルカルボン酸エステルとなる。2-アリルカルボン酸エステル(4)が生成する場合には、必要に応じて加水分解して2-アリルカルボン酸(5)に変換してもよい。過酸化水素を使用する場合、その量としては、 MOR^9 に対して、一般に1.0モル倍以上使用すればよく、好ましくは1.0モル倍～50モル倍、より好ましくは1.1モル倍～30モル倍である。

用いられる溶媒としては反応を阻害するものでなければ特に制限はなく、例えば、上述の R^9OH のほか、ヘキサン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、DMF、DMSO、NMPおよびこれらの混合溶媒を挙げることができる、特に好ましくはヘキサン、テトラヒドロフランである。

反応は通常、 $-20^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $-10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ である。反応時間は通常、0.5時間～24時間好ましくは1時間～18時間である。

生成した化合物(8)は反応後、酢酸エチル、トルエン、ヘキサン、エーテル等の有機溶媒で抽出することにより得ることができ、必要に応じてクロマトグラフィ、結晶化、蒸留等の操作により精製することができる。また、抽出することなく、必要に応じ脱水、または脱水濃縮して反応溶液を次工程に使用してもよい。

最後に化合物(4)から化合物(5)への製造工程について述べる。 R^4 、 R^6 については上述の通りである。本工程では、通常エステルの加水分解に用いられる方法を特に制限無く用いることができるが、上記化合物(4)を不斉加水分解する能力を有する酵素源を用いて立体選択的に加水分解し、光学純度の向上した生成物を取得するのがより好ましい。使用する化合物(4)はラセミ体であってもよいし、光学活性体であってもよい。

上記酵素源としては、化合物（４）のエステル基を立体選択的に加水分解する活性を有するものであれば特に限定されず、微生物由来、動物細胞由来または植物細胞由来の酵素のいずれをも用いることができる。具体的には、例えば、カンジダ（*Candida*）属、フミコーラ（*Humicola*）属、ムコール（*Mucor*）属、シュードモナス（*Pseudomonas*）属、リゾプス（*Rhizopus*）属、ブレブンディモナス（*Brevundimonas*）属、セルロモナス（*Cellulomonas*）属、ジェンセニア（*Jensenia*）属、ロドコッカス（*Rhodococcus*）属、サッカロマイコプシス（*Saccharomycopsis*）属、もしくはトリコスポロン（*Trichosporon*）属に属する微生物由来の酵素源が挙げられる。

さらに詳しくは、カンジダ・アンタークチカ（*Candida antarctica*）、カンジダ・リポリチカ（*Candida lipolitica*）、カンジダ・シリンドラセア（*Candida cylindracea*）、カンジダ・ルゴーサ（*Candida rugosa*）、フミコーラ・スピーシーズ（*Humicola sp.*）、フミコーラ・ラヌギノーサ（*Humicola lanuginosa*）、ムコール・メイヘイ（*Mucor meihei*）、ムコール・ジャバニカス（*Mucor javanicus*）、シュードモナス・スピーシーズ（*Pseudomonas sp.*）、リゾプス・デルマー（*Rhizopus delmar*）、リゾプス・ジャバニカス（*Rhizopus javanicus*）、ブレブンディモナス・ディミニュータ（*Brevundimonas diminuta*）、セルロモナス・フィミ（*Cellulomonas fimi*）、ジェンセニア・カニクルリア（*Jensenia canicruria*）、ロドコッカス・エリスロポリス（*Rhodococcus erythropolis*）、カンジダ・ピニ（*Candida pini*）、サッカロマイコプシス・セレノスポロラ（*Saccharomycopsis selenospora*）、トリコスポロン・クタネウム（*Trichosporon cutaneum*）、もしくはトリコスポロン・デベウマンニアヌム（*Trichosporon debeurmannianum*）由来の酵素源が挙げられる。

ここで「酵素源」とは、精製酵素はもちろん、粗精製酵素や微生物菌体等も含み、更に、酵素または微生物菌体が無機担体、有機高分子担体等に固定されたものであってもよい。

上記酵素源を用いた加水分解反応は、水中で実施してもよいし、水と有機溶媒との混合溶媒中で実施してもよい。水と混合して用いる有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、および酢酸エチルなどが挙げられる。基質である化合物（４）または化合物（８）は、反応液に対して０．１～５０重量％の範囲で用いられ、酵素源はその利用形態にもよるが、基質の０．０１～５００重量％の範囲で用いられる。酵素源は反応開始時に一括添加してもよいし、分割添加してもよい。また、基質である化合物（４）または化合物（８）も同様に反応開始時に一括添加してもよいし分割添加してもよい。

酵素源を作用させる温度は、酵素の性質によるが１０～６０℃が好ましく、特に２５～４０℃が好ましい。

反応液のｐＨは３～１０の範囲が好ましく、特に５～８の範囲が好ましい。溶液のｐＨ調整には水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ水溶液を用いても良いし、リン酸バッファーなどの緩衝溶液を用いても良い。反応の進行に伴いｐＨ値が低下する場合があるが、その値が上記の好ましいｐＨ値の範囲内であればそのままでもよいし、アルカリ水溶液を適宜添加して一定のｐＨ値に保つてもよい。

反応終了後、反応液に水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液を添加して反応液をアルカリ性に調整し、酢酸エチル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒を用いて有機相を抽出することにより、未反応の光学活性な化合物（４）または化合物（８）を単離することができる。有機相を抽出した後、水相に硫酸等の酸を加えて水相を酸性に調整し、酢酸エチル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒を用いて抽出することにより、加水分解生成物である光学活性な化合物（５）を単離することができる。さらに、蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等により、各化合物を精製することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

5 (製造例 1) (R) - N - オクタノイル - 1 - フェニルエチルアミン

(R) - 1 - フェニルエチルアミン 50.0 g (412.6 mmol) 及びトリエチルアミン 41.75 g (412.6 mmol) のトルエン 750 ml 溶液を 0℃ に冷却し、ここにオクタン酸クロライド 73.85 g (453.9 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で 3 時間反応させた。反応溶液を再び 0℃ に
10 冷却し、10% 塩酸 200 ml を加えて反応を停止し、トルエン相を分離後、10% 水酸化ナトリウム水溶液 300 ml で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去後の残渣を HPLC にて定量分析を行い、表題化合物を 19.81 g (97%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.26–1.29 (m, 8H), 1.48 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.61–1.64 (m, 2H), 2.17 (t, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.15 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.64 (brs, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H)。
15

20 (製造例 2～5)

製造例 1 と同様にして下記表 1 の化合物を得た。

表 1

製造例	化合物	収率 (%)	¹ H-NMR (400 Mz, CDCl ₃)
2		95	0.87 (t, 3 H, J=7.3 Hz), 1.26-1.30 (m, 8 H), 1.46 (d, 3 H, J=6.8 Hz), 1.61 (t, 2 H, J=7.1 Hz), 2.15 (q, 2 H, J=7.3 Hz), 3.79 (s, 3 H), 5.09 (q, 1 H, J=6.8 Hz), 5.70 (brs, 1 H), 6.85-6.88 (m, 2 H), 7.22-7.26 (m, 2 H).
3		96	0.86 (t, 3 H, J=7.3 Hz), 1.28-1.30 (m, 8 H), 1.46 (d, 3 H, J=7.1 Hz), 1.59-1.70 (m, 2 H), 2.17-2.32 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 5.08 (m, 1 H), 5.82-5.77 (m, 1 H), 6.78-6.89 (m, 3 H), 7.21-7.29 (m, 1 H).
4		98	0.86 (t, 3 H, J=7.3 Hz), 1.23-1.26 (m, 8 H), 1.60-1.63 (m, 2 H), 1.67 (d, 2 H, J=6.6 Hz), 2.12-2.17 (m, 2 H), 5.62 (brs, 1 H), 5.95 (q, 1 H, J=6.6 Hz), 7.44-7.56 (m, 4 H), 7.79-7.88 (m, 2 H), 8.09 (d, 1 H, J=8.1 Hz).
5		96	0.87 (t, 3 H, J=7.3 Hz), 1.23-1.29 (m, 8 H), 1.51-1.57 (m, 2 H), 2.11 (t, 2 H, J=7.3 Hz), 2.29 (s, 3 H), 3.00-3.12 (m, 2 H), 5.27 (q, 1 H, J=7.3 Hz), 5.65 (brs, 1 H), 6.94 (d, 2 H, J=8.1 Hz), 7.03 (d, 2 H, J=8.1 Hz), 7.26-7.32 (m, 5 H).

(製造例 6) (R) -N-オクタノイル-1-フェニルエチルアミン

(R) -1-フェニルエチルアミン 2.75 g (22.7 mmol) 及びトリ
エチルアミン 2.09 g (20.6 mmol) のトルエン 35 ml 溶液中に、室
温で無水オクタン酸 5.58 g (20.6 mmol) を滴下した。18 時間反応
させた後、10%塩酸 20 ml を加えて反応を停止し、トルエン相を分離後、1
0%水酸化ナトリウム 30 ml で 2 度洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、
溶媒留去後の残渣を HPLC にて定量分析を行い、表題化合物を 4.55 g (8
9%) 得た。

(製造例 7) (R) -N-アリル-N-オクタノイル-1-フェニルエチルア
ミン

水素化ナトリウム (60%) 0.65 g (16.3 mmol) を 20 ml ヘキ
サンで 3 度洗浄したのち、THF 5 ml 溶液に懸濁させた。ここに、(R) -N

ーオクタノイルー1ーフェニルエチルアミン2.00g (8.1mmol) のTHF 15ml 溶液、臭化アリル1.96g (16.3mmol) を加えて室温で1時間、次に70℃で2時間反応させた。室温まで冷却した反応溶液を、氷冷した1M塩酸20ml 中に滴下して反応を停止させ、ヘキサン30ml で抽出した。

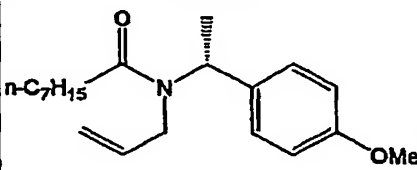
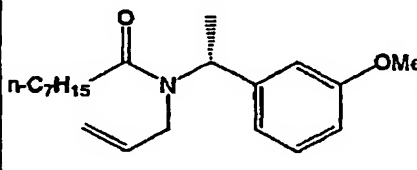
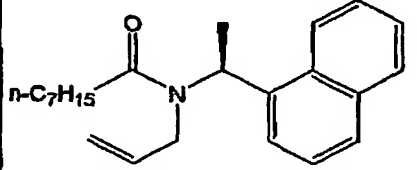
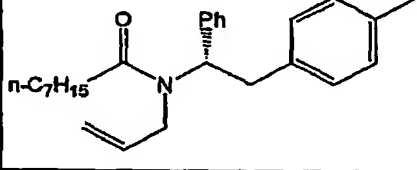
- 5 有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を留去した。シリカゲルカラムにより目的物を精製し、表題化合物を7.59g (94%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ 0.87 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28–1.30 (m, 8H), 1.48 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.61–1.68 (m, 2H), 2.81 (t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.58–3.74 (m, 2H), 4.96–5.08 (m, 2H), 5.55–5.62 (m, 1H), 6.12 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.23–7.36 (m, 5H)。

- 15 (製造例8～11)

製造例7と同様にして下記表2の化合物を得た。

表 2.

製造例	化合物	収率(%)	¹ H-NMR (400 Mz, CDCl ₃)
8		99	0.86-0.89 (m, 3 H), 1.28-1.30 (m, 8 H), 1.45 (d, 2 H, J=7.3 Hz), 1.57-1.69 (m, 3 H), 2.17-2.47 (m, 2 H), 3.37-4.08 (m, 5 H), 4.96-5.13 (m, 2 H), 5.52-6.10 (m, 2 H), 6.84-6.89 (m, 2 H), 7.21-7.27 (m, 2H).
9		96	0.84-0.87 (m, 3H), 1.25-1.28 (m, 8 H), 1.47 (d, 2 H, J=6.8 Hz), 1.61-1.64 (m, 3 H), 2.31-2.35(m, 2 H), 3.61-3.67(m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 4 H), 5.07-5.14 (m, 2 H), 5.50-5.69(m, 1 H), 6.06-6.10 (m, 1 H).
10		93	0.85-0.88 (m, 3 H), 1.26-1.29 (m, 8 H), 1.43-1.70 (m, 5 H), 2.29 (t, 2 H, J=7.5 Hz), 2.58-3.61 (m, 2 H), 4.76-4.80 (m, 2 H), 5.10-5.18 (m, 1 H), 6.69-6.74 (m, 1 H), 7.44-7.55 (m, 4 H), 7.80-7.86 (m, 2 H), 8.01-8.03 (m, 1 H).
11		94	0.87 (t, 3 H, J=7.3 Hz), 1.23-1.26 (m, 8 H), 1.50 (t, 2 H, J=6.8 Hz), 1.56-1.58 (m, 2 H), 2.17 (t, 2 H, J=7.1 Hz), 2.27 (s, 3 H), 3.22-3.30 (m, 2 H), 3.61-3.79 (m, 2 H), 4.84-4.95 (m, 2 H), 6.22 (t, 1 H, J=8.1 Hz), 7.04-7.23 (m, 4 H), 7.28-7.40 (m, 5 H).

(製造例 12) (R) -N-アリル-N-オクタノイル-1-フェニルエチルアミン

水素化ナトリウム (60%) 3.20 g (80.0 mmol) のトルエン 74 ml に懸濁溶液中に、(R) -N-オクタノイル-1-フェニルエチルアミン 10.0 g (40.0 mmol) のトルエン 20 ml 溶液、臭化アリル 9.90 g (80.0 mmol) を加えて 100°C で 6 時間反応させた。室温まで冷却した反応溶液を、氷冷下 1 N 塩酸 80 ml 中に滴下して反応を停止し、ヘキサン 30 ml で 3 回抽出した。有機相を水 50 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を留去した。残渣を HPLC にて定量分析し、表題化合物を 9.87 g (86%) 得た。

(実施例 1) (R) -N-(2-アリルオクタノイル)-1-フェニルエチルアミン

24

(R) -N-アリル-N-オクタノイル-1-フェニルエチルアミン 24.0 g (83.0 mmol) のトルエン 240 ml 溶液に t-ブチルマグネシウムクロライド (1.6 M) 61.5 ml (98.0 mmol) を室温で滴下し、滴下終了後 70℃ で 6 時間反応させた。反応終了後、氷浴下反応溶液を 1 N 塩酸水溶液 240 ml に滴下した。ヘキサン 300 ml で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 100 ml で洗浄後、減圧下濃縮し粗生成物 25.0 g を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、N-[(R)-2-アリルオクタノイル]-1-フェニルエチルアミン 13.1 g (76%、(1R, 2S) : (1R, 2R) = 80 : 20) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ 0.83–0.87 (m, 3H), 1.18–1.23 (m, 8H), 1.42–1.50 (m, 4H), 1.52–1.59 (m, 1H), 2.01–2.06 (m, 1H), 2.14–2.21 (m, 1H), 2.33–2.41 (m, 1H), 4.94–5.20 (m, 3H), 5.60–5.81 (m, 1H), 7.23–7.33 (m, 5H)。

(実施例 2～7)

実施例 1 と同様にして下記表 3 の化合物を得た。

20

25

表 3

実施例	化合物	溶媒	収率(%) (ジアステレオマー比)	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
2		THF	46 (1S,2R):(1S,2S) =72:28	実施例 1 に記載
3		ヘキサン	72 (1S,2R):(1S,2S) =82:18	実施例 1 に記載
4		トルエン	77 (1R,2S):(1R,2R) =81:19	0.86-0.88 (m, 3 H), 1.21-1.26 (m, 8 H), 1.45-1.46 (m, 3 H), 1.59-1.67 (m, 2 H), 2.02-2.34 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.94-5.13 (m, 2 H), 5.59-5.61 (m, 1 H), 5.72-5.76 (m, 1 H), 6.86 (d, 2 H, J=7.3 Hz), 7.23 (d, 2 H, J=7.3 Hz)
5		トルエン	80 (1R,2S):(1R,2R) =77:23	0.82-0.86 (m, 3 H), 1.20-1.45 (m, 8 H), 1.43-1.45 (m, 4 H), 1.55-1.62 (m, 1 H), 2.10-2.18 (m, 2 H), 2.34-2.36 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.93-5.12 (m, 3 H), 5.68-5.76 (m, 1 H), 5.98-6.10 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H, J=7.1 Hz), 6.85-6.90 (m, 2 H), 7.21-7.24 (m, 1 H)
6		トルエン	60 (1S,2R*):(1S,2S*) =72:28	0.80-0.88 (m, 3 H), 1.15-1.36 (m, 8 H), 1.60-1.75 (m, 5 H), 1.98-2.04 (m, 1 H), 2.16-2.18 (m, 1 H), 2.28-2.38 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 2 H), 5.72-5.76 (m, 1 H), 5.93-5.95 (m, 1 H), 7.45-7.51 (m, 4 H), 7.79-7.86 (m, 2 H), 8.09-8.11 (m, 1 H)
7		トルエン	81 (1S,2R*):(1S,2S*) =85:15	0.82-0.89 (m, 3 H), 1.14-1.20 (m, 8 H), 1.59 (s, 3 H), 1.99-2.26 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.96-3.00 (m, 1 H), 3.01-3.11 (m, 1 H), 4.87-4.98 (m, 2 H), 5.26-5.31 (m, 1 H), 5.47-5.57 (m, 1 H), 5.66-5.67 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 4 H), 7.24-7.52 (m, 5 H)

(実施例 8) N-(2-アリルオクタノイル) - (R) - 1 - (3-メトキシフェニル) エチルアミンのジアステレオマーの精製

N-(2-アリルオクタノイル) - (R) - 1 - (3-メトキシフェニル) エチルアミンのジアステレオマー混合物 ((1R, 2S) : (1R, 2R) = 77 : 23) 1.0 g に n-ペンタン 25 ml を加え 40℃ に加温した後、ゆっくり室温まで放冷した。析出した結晶をろ取り、ジアステレオマー比 (1R, 2S) : (1R, 2R) = 94 : 6 の表題化合物を 0.47 g 得た (再結晶回収率 58%)。

(実施例 9) N-(2-アリルオクタノイル) - (S) - 1-フェニル-2-(4-メチルフェニル) エチルアミンのジアステレオマーの精製

N-(2-アリルオクタノイル)-(S)-1-フェニル-2-(4-メチル
 フェニル)エチルアミンのジアステレオマー混合物((1S, 2R*) : (1S,
 2S*) = 85.3 : 14.7) 1.0g にアセトン 6ml を加え 50℃ で溶解
 後、ヘキサン 20ml を加えゆっくり室温まで放冷した。析出した結晶をろ取し、
 5 結晶 0.40g ((1S, 2R*) : (1S, 2S*) = 95.7 : 4.3) を
 得た。得られた結晶にアセトン 4ml を加え 50℃ で溶解後、ヘキサン 10ml
 を加えゆっくり室温まで放冷した。析出した結晶をろ取し白色結晶として 0.1
 7g (再結晶回収率 25%、((1S, 2R*) : (1S, 2S*) = 99.3
 : 0.7) を得た。

10

(実施例 10) N-イソプロピルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタ
 ノイル)-(R)-1-フェニルエチルアミン

(R)-N-アリル-N-オクタノイル-1-フェニルエチルアミン 40.0
 g (0.14mol) のトルエン 400ml 溶液に t-ブチルマグネシウムクロ
 15 ライド (1.6M) 105ml (0.17mol) を室温で滴下し、70℃ で 6
 時間反応した。反応溶液を室温まで冷却した後クロロ炭酸イソプロピル 51.0
 g (0.42mol) を加え、室温で 15 時間反応させた。反応終了後、氷浴下
 1N 塩酸水溶液 170ml に滴下した。反応溶液をヘキサン 400ml で抽出し、
 有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 100ml で洗浄後、減圧下濃縮し粗生成物
 20 52.1g を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン
 : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し無色油状物として表題化合物を 41.0
 g (収率 78%、ジアステレオマー比 (1R, 2S) : (1R, 2R) = 80 :
 20) を得た。

¹H-NMR (400MHz、CDCl₃) δ 0.72 (d, 3H, J = 7.3
 25 Hz), 0.82-0.83 (m, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 7.3 Hz),
 1.18-1.20 (m, 8H), 1.48-1.52 (m, 3H), 1.
 57-1.69 (m, 3H), 2.22-2.49 (m, 1H), 3.58 (m,
 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.90-5.19 (m, 2H),
 5.68-7.7 (m, 1H), 5.98-6.02 (m, 1H), 7.20-7.

4 1 (m, 5 H)。

(実施例 11 ~ 14)

実施例 10 と同様にして下記の化合物を得た。

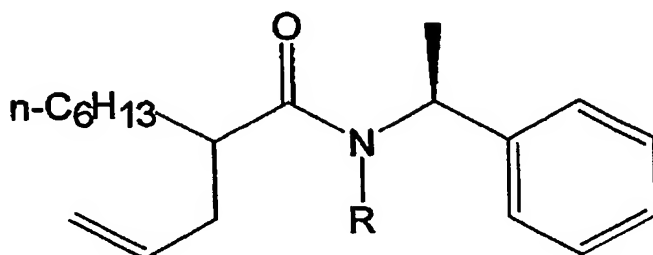


表 4

実施例	R	ClCOOR (使用当量)	収率 (%)	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
11	COOMe	3.0	86	0.88 (t, 3 H, J=7.3 Hz), 1.21-1.29 (m, 8 H), 1.52-1.55 (m, 3 H), 1.66 (d, 3 H, J=6.8 Hz), 2.22-2.52 (m, 2 H), 3.34-3.48 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 4.97-5.30 (m, 2 H), 5.66-5.82 (m, 1 H), 5.97-5.98 (m, 1 H), 7.21-7.30 (m, 5 H).
12	COO- sec-Bu	1.0	54	0.54 (m, 3 H), 0.85-0.94 (m, 6 H), 1.17-1.49 (m, 10 H), 1.52-1.67 (m, 2 H), 1.75-1.80 (m, 3 H), 2.24-2.56 (m, 2 H), 3.50-3.65 (m, 1 H), 4.61-4.68 (m, 1 H), 4.98-5.17 (m, 2 H), 5.70-5.85 (m, 1 H), 6.01-7.20 (m, 5 H).
13	COOPh	2.0	94	0.85-0.87 (m, 3 H), 1.26-1.39 (m, 8 H), 1.55-1.56 (m, 2 H), 1.78 (d, 3 H, J=6.8 Hz), 2.27-2.31 (m, 1 H), 2.43-2.50 (m, 1 H), 3.61-3.64 (m, 1 H), 5.03-5.10 (m, 2 H), 5.72-5.86 (m, 1 H), 6.17-6.20 (m, 1 H), 7.16-7.44 (m, 10 H).
14	COO- 4-NO ₂ Ph	2	69	0.85-0.87 (m, 3 H), 1.22-1.36 (m, 8 H), 1.55-1.57 (m, 2 H), 1.77 (d, 3 H, J=6.8 Hz), 2.27-2.31 (m, 1 H), 2.39-2.41 (m, 1 H), 3.60-3.64 (m, 1 H), 5.03-5.10 (m, 2 H), 5.72-5.88 (m, 1 H), 6.10-6.12 (m, 1 H), 7.44 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 8.33 (d, 2 H, J=9.0 Hz).

25 (実施例 15) N-エチルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)
)-(R)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン

水素化ナトリウム 151 mg (3.8 mmol) の DMF 2 ml 溶液中に室温で N-(2-アリルオクタノイル)-(R)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン (ジアステレオマー比 (1R, 2S) : (1R, 2R) = 77 : 23

5) 0.40 g (1.3 mmol) のDMF 2 ml 溶液を加え、50℃で1時間反応させた。反応溶液にクロロ炭酸エチル0.48 ml (5.0 mmol) を加え、50℃で12時間攪拌した。反応溶液を氷浴下1N塩酸水溶液5 ml、ヘキサン5 ml の混合溶液に滴下し、ヘキサン20 ml で2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液5 ml で洗浄し減圧下濃縮し粗生成物0.49 gを得た。粗生成物をシリカゲルカラム (酢酸エチル：ヘキサン=20：1) により精製し無色油状物として表題化合物を0.224 g (収率46%, (1R, 2S) : (1R, 2R) = 77 : 23) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ 0.86–0.88 (m, 3H), 0.98–1.03 (m, 3H), 1.22–1.27 (m, 8H), 1.62–1.68 (m, 2H), 1.81–1.85 (m, 3H), 2.20–2.55 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.82–4.02 (m, 2H), 4.98–5.11 (m, 2H), 5.70–5.76 (m, 1H), 5.83–5.98 (m, 1H), 6.75–6.86 (m, 3H), 7.19–7.26 (m, 1H)。

(実施例16) 2-アリルオクタノイル酸メチル

N-メチルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-フェニルエチルアミン0.345 g (1.0 mmol) のメタノール5 ml 溶液を0℃に冷却し、NaOMe (28%メタノール溶液) 0.386 g (2.0 mmol) を加え、22時間攪拌した。1N塩酸2 ml を加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチルより抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去後の残渣をシリカゲルカラムにより単離精製し、表題化合物を0.10 g 得た (51%)。副生物としてN-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-1-フェニルエチルアミンが45%生成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ 0.87 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.24–1.28 (m, 8H), 1.54–1.56 (m, 3H), 2.20–2.45 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.99–5.04 (m, 2H), 5.68–5.78 (m, 1H)。

(実施例 17) 2-アリルオクタン酸メチル

N-メチルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-フェニルエチルアミン 0.345 g (1.0 mmol) の THF 5 ml 溶液を
5 0℃に冷却し、NaOMe (28%メタノール溶液) 0.386 g (2.0 mmol) を加え、22時間攪拌した。1N塩酸 2 ml を加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチルより抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去後の残渣をGCにて定量分析し、表題化合物を0.109 g 得た (55%)。副生物としてN-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-1-フェニルエチルアミンが36
10 %生成した。

(実施例 18) 2-アリルオクタン酸メチル

N-イソプロピルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-フェニルエチルアミン ((1R, 2S) : (1R, 2R) = 77 : 23
15) 25.12 g (67.5 mmol) の THF 338 ml 溶液を-10℃に冷却し、NaOMe (28%メタノール溶液) 26.1 g (135 mmol) を滴下し、滴下終了後さらに45分攪拌した。1N塩酸 120 ml を加えて反応を停止し、生成物をヘキサン (100 ml x 2) 抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去し、粗生成物 25.90 g を得た。これをシリカゲルカラムにより
20 単離精製し、表題化合物を12.32 g (92%、54% ee) 得た。

(実施例 19) 2-アリルオクタン酸メチル

N-イソプロピルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-フェニルエチルアミン ((1R, 2S) : (1R, 2R) = 80 : 20
25) 40 g (110 mmol) のヘキサン 400 ml 溶液を0℃に冷却し、NaOMe (28%メタノール溶液) 41.5 g (220 mmol) を滴下し、滴下終了後さらに5時間攪拌した。1N塩酸 230 ml を加えて反応を停止し、生成物をヘキサン (400 ml) 抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、続いて水 100 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒

留去し、残渣をGCにて定量分析し、表題化合物を103.42g得た(94%、60% ee)。

(実施例20) 2-アリルオクタン酸メチル

- 5 N-イソプロピルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-フェニルエチルアミン((1R, 2S):(1R, 2R)=77.6:22.4) 0.374g (1.0mmol)のTHF 5ml溶液を0℃に冷却し、NaOMe (28%メタノール溶液) 0.386g (2.0mmol)を加え、1時間攪拌した。1N塩酸2mlを加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチル(10 30ml x 2)抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去後の残渣をGCにて定量分析し、表題化合物を0.165g (83%、55.3% ee)得た。

(実施例21) 2-アリルオクタン酸メチル

- 15 N-イソプロピルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-フェニルエチルアミン((1R, 2S):(1R, 2R)=77.6:22.4) 0.374g (1.0mmol)のTHF 5ml溶液を0℃に冷却し、NaOMe 11mg (0.2mmol)のメタノール(0.04g)溶液を加え、7時間攪拌した。1N塩酸1mlを加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチル(30ml x 2)抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去後の残渣をGCにて定量分析し、表題化合物を0.163g (82%、55.0% ee)得た。

(実施例22) 2-アリルオクタン酸メチル

- 25 N-イソプロピルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)-フェニルエチルアミン((1R, 2S):(1R, 2R)=77.6:22.4) 0.374g (1.0mmol)トルエン5ml溶液を0℃に冷却し、NaOMe (28%メタノール溶液) 0.386g (2.0mmol)を加え、21時間攪拌した。1N塩酸2mlを加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチル(30ml x 2)抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去後の残渣をGCにて定量分析し、表題化合物を0.149g (75%、54.2% ee)得

た。

(実施例 2 3) 2-アリルオクタン酸メチル

N-フェニルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-1-(R)
5)-フェニルエチルアミン 0.218 g (0.5 mmol) のメタノール 2 ml
溶液を 0℃ に冷却し、LiOMe 0.38 g (1.0 mmol) を加え、22 時
間攪拌した。1 N 塩酸 2 ml を加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチル (30
ml x 2) 抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒留去後の残渣を GC に
て定量分析し、表題化合物を 0.057 g (58%) 得た。

10

(実施例 2 4) 2-アリルオクタン酸

N-エチルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-(R)-1
-(3-メトキシフェニル)エチルアミン ((1R, 2S) : (1R, 2R) =
77 : 23) 0.20 g (0.50 mmol) の THF 4 ml と水 1 ml の混合
15 溶液に、氷浴下、過酸化水素水溶液 (31 wt%) 0.5 ml (55.0 mmol)
及び水酸化リチウム 1 水和物 0.043 g (1.0 mmol) を滴下した。
氷浴下 3 時間攪拌した後室温で 20 時間攪拌した。反応溶液に氷浴下 2 N 亜硫酸
ナトリウム水溶液 5 ml を滴下し室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水 15 ml
を加え酢酸エチル 5 ml で洗浄した。水層に 1 N 塩酸水溶液 2 ml を加え (pH
20 = 2)、酢酸エチル 40 ml で 2 回抽出した。有機層を減圧濃縮し無色油状物と
して表題化合物を 0.078 g (83%, 62% ee) を得た。

(実施例 2 5) 2-アリルオクタン酸

N-エチルオキシカルボニル-N-(2-アリルオクタノイル)-(R)-1
25 -フェニルエチルアミン (ジアステレオマー比 (1R, 2S) : (1R, 2R)
= 81 : 19) 0.20 g (0.56 mmol) の THF 4 ml と水 1 ml の混
合溶液に、氷浴下、過酸化水素水溶液 (31 wt%) 0.6 ml (5.6 mmol)
及び水酸化リチウム 1 水和物 0.047 g (1.1 mmol) を滴下した。
氷浴下 1 時間攪拌した後室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に氷浴下 2 N 亜硫酸

ナトリウム水溶液 10 ml を滴下し室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水 15 ml を加え酢酸エチル 5 ml で洗浄した。水層に 1 N 塩酸水溶液 6 ml を加え (pH=2)、酢酸エチル 40 ml で 2 回抽出した。有機層を減圧化濃縮し無色油状物として表題化合物を 0.043 g (42%, 62% ee) 得た。

5

(実施例 26~43) 2-アリルオクタン酸及び2-アリルオクタン酸メチル

表 5 に示す市販の酵素を試験管に 10 mg ずつ秤量し、それに 500 mM リン酸緩衝液 (pH 7) 1 ml、ラセミ体の 2-アリルオクタン酸メチル 10 mg を加えて密栓後、30℃で 26 時間振とうした。反応終了後、反応液に 3 M の塩酸 0.25 ml を加えて酸性とした後、酢酸エチル 1 ml で抽出し、酢酸エチル相をガスクロマトグラフィーで分析して、反応率、生成物 2-アリルオクタン酸の光学純度、および残基質 2-アリルオクタン酸メチルの光学純度を測定した。その結果を表 5 に示す。

15 表 5

20

25

実施例	酵素名	製造元	起源	変換率 (%)	生成物光学純度		残基質光学純度	
					(% e.e.)	絶対配置	(% e.e.)	絶対配置
26	Novozym CALB L	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Candida antarctica</i>	22	98	S	28	R
27	Lipase SP525	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Candida antarctica</i>	54	68	S	80	R
28	リパーゼ OF	名精産業株式会社	<i>Candida cylindracea</i>	90	6	R	54	S
29	リパーゼ (Type VII)	Sigma 社	<i>Candida cylindracea</i>	52	24	S	28	R
30	Lipase L-049	BIOCATALYSTS 社	<i>Candida lipolytica</i>	87	14	R	94	S
31	リパーゼ AYS	天野エンザイム株式会社	<i>Candida rugosa</i>	94	3	R	47	S
32	Lipase L-053	BIOCATALYSTS 社	<i>Humicola lanuginosa</i>	13	53	R	8	S
33	Lipase SP523	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Humicola sp.</i>	12	58	R	8	S
34	Lipase L-166P	BIOCATALYSTS 社	<i>Mucor javanicus</i>	90	10	R	90	S
35	Lipozyme 10000L	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Mucor miehei</i>	59	34	R	49	S
36	Lipase SP388	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Mucor miehei</i>	60	37	R	56	S
37	Lipase WO 2-12	Boehringer Mannheim 社	<i>Pseudomonas sp.</i>	7	76	S	6	R
38	Lipase D	天野エンザイム株式会社	<i>Rhizopus delemar</i>	63	6	R	10	S
39	Lipase L-058	BIOCATALYSTS 社	<i>Rhizopus delemar</i>	32	12	R	6	S
40	Lipase サイケン 50	ナガセケムテックス株式会社	<i>Rhizopus javanicus</i>	88	14	R	30	S
41	リパーゼ	生化学工業株式会社	<i>Rhizopus delemar</i>	96	1	R	24	S
42	オリパーゼ 4S	大阪細菌研究所	<i>Rhizopus javanicus</i>	33	10	R	5	S
43	リパーゼ D	天野エンザイム株式会社	<i>Rhizopus delemar</i>	89	3	R	24	S

(実施例 44~61) 2-アリルオクタン酸及び2-アリルオクタン酸エチル

ラセミ体の 2-アリルオクタン酸エチルを用い実施例 26~43 と同様の操作を

行い、反応率、生成物 2-アリルオクタン酸の光学純度、および残基質 2-アリルオクタン酸エチルの光学純度を測定した。その結果を表 6 に示す。

表 6

5

10

15

実施例	酵素名	製造元	起源	変換率 (%)	生成物光学純度		残基質光学純度	
					(% e.e.)	絶対配置	(% e.e.)	絶対配置
44	Novozym CALB L	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Candida antarctica</i>	33	96	S	47	R
45	Lipase SP525	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Candida antarctica</i>	58	85	S	90	R
46	リパーゼ OF	名精産業株式会社	<i>Candida cylindracea</i>	95	4	R	76	S
47	リパーゼ (Type VII)	Sigma 社	<i>Candida cylindracea</i>	57	36	S	48	R
48	Lipase L-049	BIOCATALYSTS 社	<i>Candida lipolytica</i>	96	1	R	24	S
49	リパーゼ AYS	天野エンザイム株式会社	<i>Candida rugosa</i>	90	10	S	90	R
50	Lipase L-053	BIOCATALYSTS 社	<i>Humicola lanuginosa</i>	2	66	R	1	S
51	Lipase SP523	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Humicola sp.</i>	38	63	R	39	S
52	Lipase L-166P	BIOCATALYSTS 社	<i>Mucor javanicus</i>	91	4	R	40	S
53	Lipzyme 10000L	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Mucor miehei</i>	92	1	R	12	S
54	Lipase SP388	ノボザイムズ ジャパン株式会社	<i>Mucor miehei</i>	77	11	R	37	S
55	Lipase WO 2-12	Boehringer Mannheim 社	<i>Pseudomonas sp.</i>	6	92	S	6	R
56	Lipase D	天野エンザイム株式会社	<i>Rhizopus delemar</i>	82	0		0	
57	Lipase L-058	BIOCATALYSTS 社	<i>Rhizopus delemar</i>	53	5	R	6	S
58	Lipase サイケン 50	ナガセケムテックス株式会社	<i>Rhizopus javanicus</i>	71	10	R	24	S
59	リパーゼ	生化学工業株式会社	<i>Rhizopus delemar</i>	68	2	R	4	S
60	オリパーゼ 4S	大阪細菌研究所	<i>Rhizopus javanicus</i>	38	20	R	12	S
61	リパーゼ D	天野エンザイム株式会社	<i>Rhizopus delemar</i>	95	4	R	76	S

20

25

(実施例 62～77) 2-アリルオクタン酸及び 2-アリルオクタン酸メチルポリペプトン 1%、肉エキス 1%、イーストエキス 0.5%、塩化ナトリウム 0.3% からなる培地 (pH 7.0) 5 ml を試験管に分注し殺菌後、表 7 に示す微生物を各々植菌し、30℃で 2 日間好氣的に振とう培養を行った。この培養液から遠心分離によって菌体を集め、500 mM のリン酸緩衝液 (pH 7.0) 1 ml に懸濁した。これにラセミ体の 2-アリルオクタン酸メチル 5 mg を加えて密栓後、30℃、15 時間振とうした。反応後、反応液に 3 M の塩酸 0.25 ml を加えて酸性とした後、酢酸エチル 1 ml で抽出し、酢酸エチル相をガスクロマトグラフィーで分析して、反応率、生成物 2-アリルオクタン酸の光学純度、および残基質 2-アリルオクタン酸メチルの光学純度を測定した。その結果を表 7 に示す。

表 7

実施例	微生物名	変換率 (%)	生成物光学純度		残基質光学純度	
			(% e.e.)	絶対配置	(% e.e.)	絶対配置
62	Brevundimonas diminuta IFO 13181	14	50	S	8	R
63	Brevundimonas diminuta IFO 13182	13	47	S	7	R
64	Cellulomonas fimi IFO15513	60	46	S	69	R
65	Jensenia canicruria IFO 13914	42	96	S	70	R
66	Rhodococcus erythropolis IFO 12320	44	92	S	72	R
67	Rhodococcus erythropolis IFO 12538	30	87	S	38	R
68	Rhodococcus erythropolis IFO 12539	30	85	S	37	R
69	Rhodococcus erythropolis IAM 1474	17	62	S	13	R
70	Rhodococcus erythropolis IFO 12320	41	84	S	58	R
71	Rhodococcus erythropolis JCM 3132	33	88	S	44	R
72	Rhodococcus erythropolis IAM 1440	36	87	S	49	R
73	Rhodococcus erythropolis IAM 1452	37	84	S	50	R
74	Rhodococcus erythropolis IAM 1463	36	90	S	51	R
75	Rhodococcus erythropolis IAM 1494	25	66	S	22	R
76	Rhodococcus erythropolis IAM 1474	21	67	S	18	R
77	Rhodococcus erythropolis IAM 12122	15	75	S	13	R

(実施例 78～81) 2-アリルオクタン酸及び2-アリルオクタン酸メチル

表 8 に示す微生物について、モルトエキス 2 %、グルコース 2 %、ペプトン 0.3 %、酵母エキス 0.3 % の組成からなる培地 (pH 6.5) を用いたほかは実施例 62～77 と同様の操作を行い、反応率、生成物 2-アリルオクタン酸の光学純度、および残基質 2-アリルオクタン酸メチルの光学純度を測定した。その結果を表 8 に示す。

表 8

実施例	微生物名	変換率 (%)	生成物光学純度		残基質光学純度	
			(% e.e.)	絶対配置	(% e.e.)	絶対配置
78	Candida pini IFO 1327	30	90	R	39	S
79	Saccharomycopsis selenospora IFO 1850	18	82	R	18	S
80	Trichosporon cutaneum IFO 1198	13	71	S	10	R
81	Trichosporon debeurmannianum CBS 1896	19	94	R	22	S

(実施例 82) 2-アリルオクタン酸及び2-アリルオクタン酸メチル

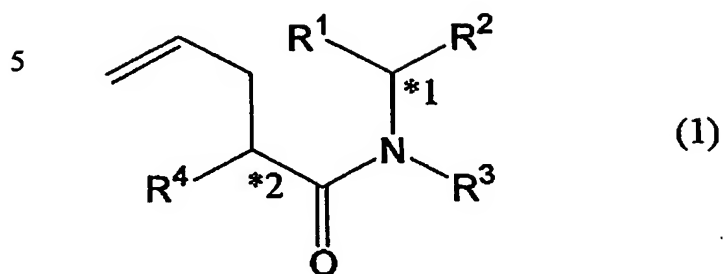
フラスコに、100mMのリン酸緩衝液(pH6.0)を50ml、Novozym CALB L (Novozymes社製)を6g、および実施例31で調製した(S)-2-アリルオクタン酸メチル(60%ee)を2g投入し、密栓後、40℃で77時間攪拌した。これに、55(w/w)%硫酸水溶液0.35mlを加え、100mlの酢酸エチルで2回抽出した。有機相を集め、生成物を0.3Mの炭酸ナトリウム水溶液100mlに転溶した。さらに、この水相に55(w/w)%硫酸水溶液5mlを加え、50mlの酢酸エチルで抽出した。有機相を水50mlで洗浄後、溶媒を留去し、(S)-2-アリルオクタン酸1.21g(99%ee)を得た。また、反応生成物を0.3Mの炭酸ナトリウム水溶液100mlに転溶した後の有機相を水50mlで洗浄後、溶媒を留去し、(R)-2-アリルオクタン酸メチル0.63g(14%ee)を得た。

産業上の利用可能性

以上述べたように、安価で入手容易な原料から簡便かつ工業的に実施可能な方法によって、医薬品等の中間体として有用な光学活性2-アリルカルボン酸誘導体を製造することができる。また、その重要新規中間体化合物2-アリルカルボン酸アミド誘導体化合物を提供することができる。

請求の範囲

1. 下記式(1)



- 10 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 はそれぞれ独立して炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、 R^3 は水素、炭素数2～20の置換もしくは無置換のアルキルオキシカルボニル基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニル基または炭素数8～20の置換
- 15 もしくは無置換のアラルキルオキシカルボニル基を表す。 $*1$ 、 $*2$ は不斉炭素を表す) で表される2-アシルカルボン酸アミド誘導体化合物。

2. R^1 が炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基である請求の範囲第1項記載の化合物。

20

3. R^1 がフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基のいずれか1つの基である請求の範囲第1項記載の化合物。

25

4. R^2 が炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基である請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の化合物。

5. R^2 がメチル基である請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の化合

物。

6. R^3 が水素である請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載の化合物。

5 7. R^3 がフェニルオキシカルボニル基である請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載の化合物。

8. R^3 がイソプロピルオキシカルボニル基である請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載の化合物。

10

9. R^4 が炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基である請求の範囲第1～8項のいずれか1項に記載の化合物。

10. R^4 がn-ヘキシル基である請求の範囲第1～8項のいずれか1項に記載の化合物。

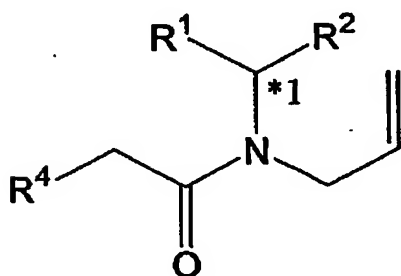
15

11. *1で表される不斉炭素がR体またはS体の絶対配置を有する請求の範囲第1～10項のいずれか1項に記載の化合物。

20 12. *2で表される不斉炭素がR体またはS体の絶対配置を有する請求の範囲第1～11項のいずれか1項に記載の化合物。

13. (a) 下記式(2)

25

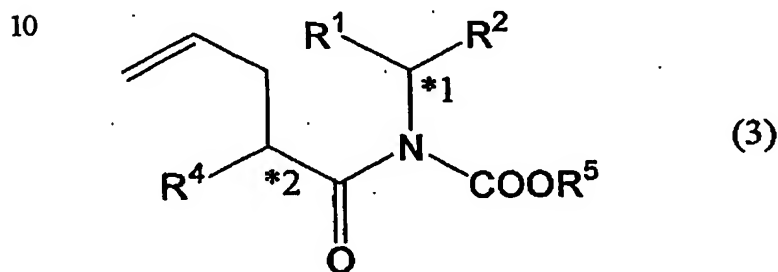


(2)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 はそれぞれ独立して炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。 $*1$ は不斉炭素を表す)で表されるカルボン酸アミド化合物を有機金属化合物と反応させ、さらに式



(式中、 R^5 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す)で表される化合物と反応させることにより下記式(3)



15

(式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 $*1$ は前記に同じ。 $*2$ は不斉炭素を表す)で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体に導き、

(b) つぎに式 MOR^6 (式中 M はアルカリ金属を表す。 R^6 は炭素数1～20の置換もしくは無置換のアルキル基を表す)で表される化合物と反応させること

20 により下記式(4)



25

(式中 R^4 、 R^6 、 $*2$ は前記に同じ)で表される2-アリルカルボン酸エステル誘導体に導き、

(c) 更に加水分解することを特徴とする、下記式(5)



5

(式中 R^4 、*2 は前記に同じ) で表される光学活性 2-アシルカルボン酸の製造法。

10 14. 有機金属化合物として有機マグネシウム化合物を使用する請求の範囲第 13 項記載の製造法。

15 15. 有機マグネシウム化合物として、ハロゲン化 *tert*-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第 14 項記載の製造法。

15 16. ハロゲン化 *tert*-ブチルマグネシウムとして塩化 *tert*-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第 15 項記載の製造法。

17. R^5 がフェニル基である請求の範囲第 13 ~ 16 項のいずれか 1 項記載の製造法。

20

18. R^5 がイソプロピル基である請求の範囲第 13 ~ 16 項のいずれか 1 項に記載の製造法。

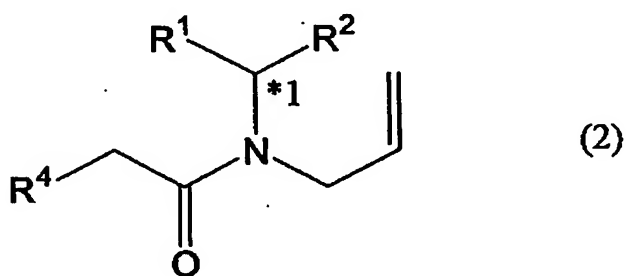
25 19. M がナトリウム原子である請求の範囲第 13 ~ 18 項のいずれか 1 項に記載の製造法。

20. R^6 がメチル基である請求の範囲第 13 ~ 19 項のいずれか 1 項に記載の製造法。

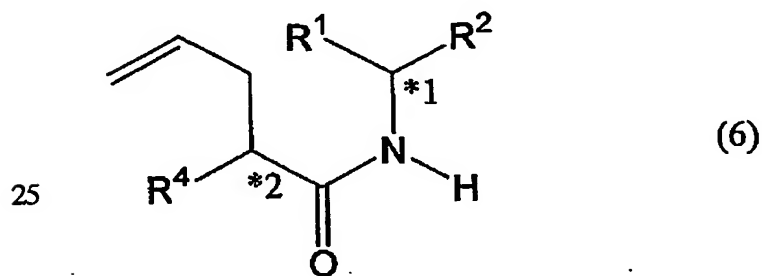
21. 工程 (b) を、式 (3) で表される化合物に対し 1.0 モル倍以上の R⁶OH の存在下で行う請求の範囲第 13 ~ 20 項のいずれか 1 項に記載の製造法。
22. 式 (2) で表される化合物として光学活性体を用いる請求の範囲第 13 ~ 21 項のいずれか 1 項に記載の製造法。
23. 工程 (c) の加水分解を、不斉加水分解能を有する酵素源を用いて行う請求の範囲第 13 ~ 22 項のいずれか 1 項に記載の製造法。
24. 前記酵素源がカンジダ (*Candida*) 属、フミコーラ (*Humicola*) 属、ムコール (*Mucor*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、リゾプス (*Rhizopus*) 属、ブレブンディモナス (*Brevundimonas*) 属、セルロモナス (*Cellulomonas*) 属、ジェンセニア (*Jensenia*) 属、ロドコッカス (*Rhodococcus*) 属、サッカロマイコプシス (*Saccharomycopsis*) 属、もしくはトリコスポロン (*Trichosporon*) 属に属する微生物由来の酵素源である請求の範囲第 23 項記載の製造法。
25. 前記酵素源がカンジダ・アンタークチカ (*Candida antarctica*)、カンジダ・リポリチカ (*Candida lipolitica*)、カンジダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*)、カンジダ・ルゴース (*Candida rugosa*)、フミコーラ・スピーシーズ (*Humicola* sp.)、フミコーラ・ラヌギノーサ (*Humicola lanuginosa*)、ムコール・メイヘイ (*Mucor meihei*)、ムコール・ジャバニカス (*Mucor javanicus*)、シュードモナス・スピーシーズ (*Pseudomonas* sp.)、リゾプス・デルマー (*Rhizopus delmar*)、リゾプス・ジャバニカス (*Rhizopus javanicus*)、ブレブンディモナス・ディミニュータ (*Brevundimonas diminuta*)、セルロモナス・フィミ (*Cell*

ulomonas fimi)、ジェンセニア・カニクルリア (Jensenia canicruria)、ロドコッカス・エリスロポリス (Rhodococcus erythropolis)、カンジダ・ピニ (Candida pini)、サッカロマイコプシス・セレノスポロラ (Saccharomyopsis selenospora)、トリコスポロン・クタネウム (Trichosporon cutaneum)、もしくはトリコスポロン・デベウマニアヌム (Trichosporon debeurmannianum) 由来の酵素源である請求の範囲第23項記載の製造法。

26. 下記式(2)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 はそれぞれ独立して炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。*1は不斉炭素を表す) で表されるカルボン酸アミド化合物を有機金属化合物と反応させることを特徴とする、下記式(6)



(式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、*1は前記に同じ。*2は不斉炭素を表す) で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体の製造法。

27. 式(2)で表される化合物として光学活性体を用いる請求の範囲第26項記載の製造法。

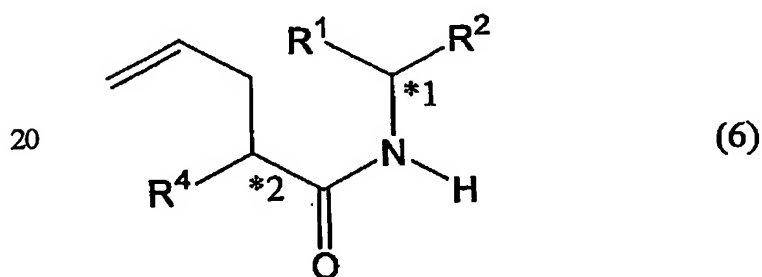
28. 有機金属化合物として有機マグネシウム化合物を使用する請求の範囲第26又は27項記載の製造法。

29. 有機マグネシウム化合物として、ハロゲン化tert-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第28項記載の製造法。

30. ハロゲン化tert-ブチルマグネシウムとして塩化tert-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第29項記載の製造法。

31. 式(6)で表される化合物を溶媒から再結晶することによりジアステレオマー過剰率を高めることを特徴とする請求の範囲第26～30項のいずれか1項に記載の製造法。

32. 下記式(6)

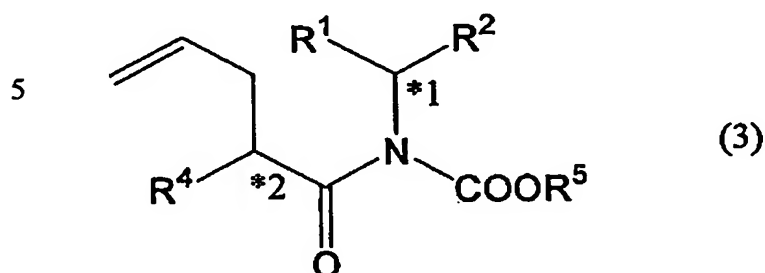


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 はそれぞれ独立して炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。*1、*2は不斉炭素を表す)で表される化合物を塩基と反応させ、さらに式

$C1COOR^5$

(式中、 R^5 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～

20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す)で表される化合物と反応させることを特徴とする、下記式(3)



10 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、*1、*2は前記に同じ)で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体の製造法。

33. 塩基としてアルカリ金属化合物またはアルカリ土類金属化合物を使用する請求の範囲第32項記載の製造法。

15

34. アルカリ金属化合物として水素化ナトリウムを用いる請求の範囲第33項記載の製造法。

35. アルカリ土類金属化合物として有機マグネシウム化合物を使用する請求の範囲第33項記載の製造法。

20

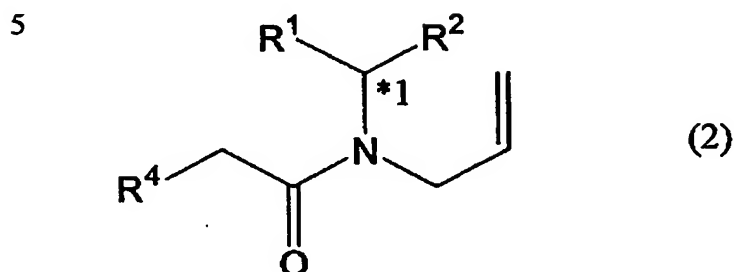
36. 有機マグネシウム化合物として、ハロゲン化tert-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第35項記載の製造法。

25 37. ハロゲン化tert-ブチルマグネシウムとして塩化tert-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第36項記載の製造法。

38. R^5 がフェニル基である請求の範囲第32～37項のいずれか1項記載の製造法。

39. R^5 がイソプロピル基である請求の範囲第32～37項のいずれか1項に記載の製造法。

40. 下記式(2)



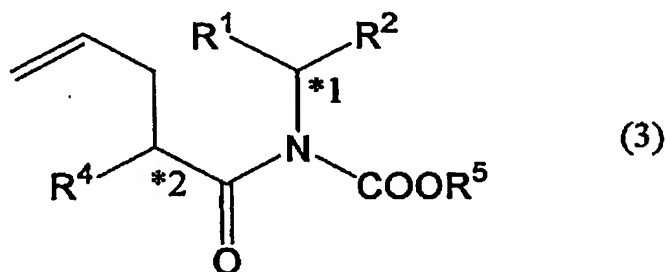
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 はそれぞれ独立して炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。*1は不斉炭素を表す)で表されるカルボン酸アミド化合物を有機金属化合物と反応させ、さらに式

15 C_1COOR^5

(式中、 R^5 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す)で表される化合物と反応させることを特徴とする、下記式(3)

20



25 (式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、*1は前記に同じ。*2は不斉炭素を表す)で表される2-アリルカルボン酸アミド誘導体の製造法。

41. 有機金属化合物として有機マグネシウム化合物を使用する請求の範囲第40項記載の製造法。

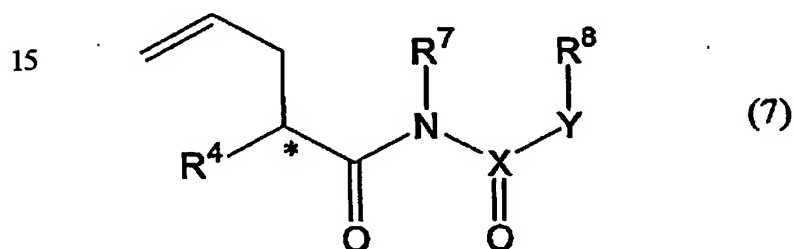
42. 有機マグネシウム化合物として、ハロゲン化tert-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第41項記載の製造法。

43. ハロゲン化tert-ブチルマグネシウムとして塩化tert-ブチルマグネシウムを用いる請求の範囲第42項記載の製造法。

44. R^5 がフェニル基である請求の範囲第40～43項のいずれか1項に記載の製造法。

45. R^5 がイソプロピル基である請求の範囲第40～43項のいずれか1項に記載の製造法。

46. 下記式(7)



20 (式中 R^4 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。 R^7 、 R^8 はそれぞれ炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表すが互いに結合して環

25 を形成してもよい。 X はC、S又はS(O)を表す。 Y はCH、O又はNHを表す。 $*$ は不斉炭素を表す)で表される2-アシルカルボン酸アミド誘導体を、式MOR⁹(式中Mはアルカリ金属を表す。 R^9 は水素または炭素数1～20の置換もしくは無置換のアルキル基を表す)で表される化合物と反応させ、必要に応じて更にエステルを加水分解することを特徴とする、下記式(8)

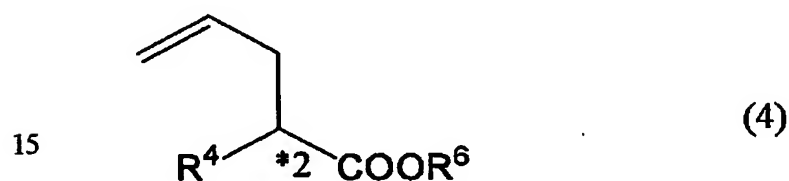


- 5 (式中 R^4 、 R^9 、*は前記に同じ) で表される 2-アリルカルボン酸またはそのエステル誘導体の製造法。

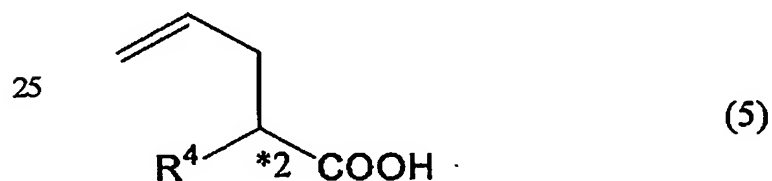
47. Mがナトリウム原子である請求の範囲第46項記載の製造法。

- 10 48. R^9 がメチル基である請求の範囲第46又は47項記載の製造法。

49. 下記式(4)



- (式中 R^4 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、 R^6 は炭素数1～20の置換もしくは無置換のアルキル基を表し、*2は不斉炭素を表す) で表される 2-アリルカルボン酸エステル誘導体に、不斉加水分解活性を有する酵素源を作用させ、生成する光学活性 2-アリルカルボン酸を採取することを特徴とする、下記式(5)

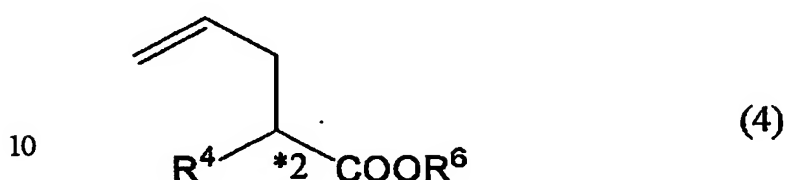


(式中 R^4 および*2は前記に同じ) で表される光学活性 2-アリルカルボン酸の製造法。

50. 式(4)で表される化合物がラセミ体である請求の範囲第49項記載の製造法。

51. 式(4)で表される化合物が光学活性体である請求の範囲第49項記載の製造法。

52. 下記式(4)



(式中R⁴は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、R⁶は炭素数1～20の置換もしくは無置換のアルキル基を表し、*2は不斉炭素を表す)で表される2-アシルカルボン酸エステル誘導体に、不斉加水分解活性を有する酵素源を作用させ、未反応の光学活性2-アシルカルボン酸エステルを採取することを特徴とする、上記式(4)で表される光学活性2-アシルカルボン酸エステルの製造法。

20 53. 式(4)で表される化合物がラセミ体である請求の範囲第52項記載の製造法。

54. 式(4)で表される化合物が光学活性体である請求の範囲第52項記載の製造法。

25

55. R⁶がメチル基またはエチル基である請求の範囲第49～54項のいずれか1項に記載の製造法。

56. 前記酵素がカンジダ(Candida)属、フミコーラ(Humico

la) 属、ムコール (*Mucor*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、リゾプス (*Rhizopus*) 属、ブレブンディモナス (*Brevundimonas*) 属、セルロモナス (*Cellulomonas*) 属、ジェンセニア (*Jensenia*) 属、ロドコッカス (*Rhodococcus*) 属、サ
5 ッカロマイコプシス (*Saccharomycopsis*) 属、もしくはトリコ
スポロン (*Trichosporon*) 属に属する微生物由来の酵素源である請
求 49～55 項のいずれか 1 項に記載の製造法。

57. 前記酵素源がカンジダ・アンタークチカ (*Candida antarctica*)、
10 カンジダ・リポリチカ (*Candida lipolitica*)、カンジダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*)、
カンジダ・ルゴーサ (*Candida rugosa*)、フミコーラ・スピー
ーズ (*Humicola* sp.)、フミコーラ・ラヌギノーサ (*Humicola lanuginosa*)、ムコール・メイヘイ (*Mucor meihei*)、
15 ムコール・ジャバニカス (*Mucor javanicus*)、シュード
モナス・スピーズ (*Pseudomonas* sp.)、リゾプス・デルマー
(*Rhizopus delemar*)、リゾプス・ジャバニカス (*Rhizopus javanicus*)、ブレブンディモナス・ディミニュータ (*Brevundimonas diminuta*)、セルロモナス・フィミ (*Cellulomonas fimi*)、
20 ジェンセニア・カニクルリア (*Jensenia canicruria*)、ロドコッカス・エリスロポリス (*Rhodococcus erythropolis*)、カンジダ・ピニ (*Candida pini*)、
サッカロマイコプシス・セレノスポロラ (*Saccharomycopsis selenospora*)、トリコスポロン・クタネウム (*Trichosporon cutaneum*)、
25 もしくはトリコスポロン・デベウマン
ニアヌム (*Trichosporon debeurmannianum*) に由
来の酵素源である請求の範囲第 49～55 項のいずれか 1 項に記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C233/09, 233/20, 231/20, 231/08, 269/02, 271/64, 67/20, 69/533, 57/03//C12P41/00, C12N9/16, C12R1:72, 1:645, 1:38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C233/09, 233/20, 231/20, 231/08, 269/02, 271/64, 67/20, 69/533, 57/03

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	PORTER, Ned A. et al., Control of Dispersity and Stereo chemistry in Free Radical Telomerizations: A Radical Addition, Cyclization, Chain Transfer(ACT) Strategy, Journal of the American Chemical Society, 1994, 116(22), 10255-66(compound 19a-d)	1-6, 9-12 7, 8
X A	JOENSSON, Stig et al., Enantiomers of methyl-substituted analogs of (Z)-5-decenyl acetate as probes for the chirality and complementarity of its receptor in Agrotis segetum: synthesis and structure-activity relationships, Journal of Chemical Ecology, 1993, 19(3), 459-84 (Fig. 2)	1-6, 9-12 7, 8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 August, 2004 (09.08.04)

Date of mailing of the international search report
31 August, 2004 (31.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005465

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 58-26847 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 17 February, 1983 (17.02.83), Compound No.15 (Family: none)	1-6,9-12 7,8
X A	KURTH, Mark J. et al., Asymmetric induction in the Claisen rearrangement of N-allylketene N, O-acetals, Journal of the American Chemical Society, 1985, 107(2), 443-8(compound 11r, 12s),	1,4-6,9-12 2,3,7,8
X A	RAO, A.V. Rama et al., Studies on Cyclo depsipeptides-Part I: A Stereoselective Synthesis of C12 Polyketide Unit (C1-C8) Present in Jaspamide and Geodiamolide A-F, Tetrahedron Letters, 1993, 34(44), 7081-7084 (compounds 7, 8)	1,4-6,9-12 2,3,7,8
X A	HIROI, Kunio et al., Asymmetric induction reactions. II. Stereochemical studies on asymmetric [2, 3] sigmatropic rearrangements using chiral ketenimines, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(11), 4691-700 (chart 2)	1,4-6,11,12 2,3,7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005465

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-12

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005465

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

1. Claims 1-12 pertain to an invention relating to a compound of the formula (1).

2. Claims 13-45 pertain to an invention involving a process for producing a compound of the formula (3) from a compound of the formula (2) via a compound of the formula (6).

3. Claims 46-48 pertain to an invention relating to a process for producing a compound of the formula (8) from a compound of the formula (7).

4. Claims 49-57 pertain to an invention relating to a method in which an enzyme source having asymmetric-hydrolysis activity is caused to act on a compound of the formula (4).

Although the compounds of the formula (3) and the formula (6) are included in compounds of the formula (1), a search revealed that many compounds of the formula (1) are disclosed in the following documents. Consequently, a compound of the formula (1) is not novel and cannot be regarded as a special technical feature in the meaning of Rule 13.2 of the Regulations under the PCT.

Document 1: PORTER, Ned A. et al., Control of Dispersity and Stereochemistry in Free Radical Telomerizations: A Radical Addition, Cyclization, Chain Transfer (ACT) Strategy, *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116(22), 10255-66 (Compounds 19a-d)

Document 2: JOENSSON, Stig et al., Enantiomers of methyl-substituted analogs of (Z)-5-decenyl acetate as probes for the chirality and complementarity of its receptor in *Agrotis segetum*: synthesis and structure-activity relationships, *Journal of Chemical Ecology*, 1993, 19(3), 459-84 (Fig. 2)

Document 3: KURTH, Mark J. et al., Asymmetric induction in the Claisen rearrangement of N-allylketene N,O-acetals, *Journal of the American Chemical Society*, 1985, 107(2), 443-8 (Compounds 11r and 12s)

Document 4: HIROI, Kunio et al., Asymmetric induction reactions. II. Stereochemical studies on asymmetric [2,3] sigmatropic rearrangements using chiral ketenimines, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1985, 33(11), 4691-700 (Chart 2)

Document 5: JP 58-26847 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.) 1983.02.17 (Compound No. 15)

Furthermore, any other matter common to 1. to 4. above is not considered to be regarded as the special technical feature.

Therefore, there is no special technical feature common to all the claims and, hence, claims 1-57 cannot be considered to be a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C233/09, 233/20, 231/20, 231/08; 269/02,
271/64, 67/20, 69/533, 57/03//C12P41/00, C12N9/16,
C12R1:72, 1:645, 1:38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C233/09, 233/20, 231/20, 231/08, 269/02,
271/64, 67/20, 69/533, 57/03

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	PORTER, Ned A. et al., Control of Dispersity and Stereochemistry in Free Radical Telomerizations: A Radical Addition, Cyclization, Chain Transfer (ACT) Strategy, Journal of the American Chemical Society, 1994, 116(22), 10255-66 (化合物 19a-d)	1-6, 9-12 7, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 08. 2004

国際調査報告の発送日

31. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子

4 H

9356

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JOENSSON, Stig et al., Enantiomers of methyl-substituted analogs of (Z)-5-decenyl acetate as probes for the chirality and complementarity of its receptor in <i>Agrotis segetum</i> : synthesis and structure-activity relationships, <i>Journal of Chemical Ecology</i> , 1993, 19(3), 459-84 (F i g. 2)	1-6, 9-12 7, 8
X A	J P 58-26847 A (住友化学工業株式会社) 1983. 02. 17, 化合物番号15 (ファミリーなし)	1-6, 9-12 7, 8
X A	KURTH, Mark J. et al., Asymmetric induction in the Claisen rearrangement of N-allylketene N,O-acetals, <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 1985, 107(2), 443-8 (化合物11 r、12 s)	1, 4-6, 9-12 2, 3, 7, 8
X A	RAO, A. V. Rama et. al., Studies on Cyclodepsipeptides-Part I: A Stereoselective Synthesis of C12 Polyketide Unit (C1-C8) Present in Jaspamide and Geodiamolide A-F, <i>Tetrahedron Letters</i> , 1993, 34(44), 7081-7084 (化合物7, 8)	1, 4-6, 9-12 2, 3, 7, 8
X A	HIROI, Kunio et al., Asymmetric induction reactions. II. Stereochemical studies on asymmetric [2,3] sigmatropic rearrangements using chiral ketenimines, <i>Chemical & Pharmaceutical Bulletin</i> , 1985, 33(11), 4691-700 (C h a r t 2)	1, 4-6, 11, 12 2, 3, 7-10

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-12

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第III欄の続き)

1. 請求の範囲 1-12 は、式 (1) の化合物の発明であり、
2. 請求の範囲 13-45 は、式 (2) の化合物から、式 (6) の化合物を経由して式 (3) の化合物を製造する方法を含む発明であり、
3. 請求の範囲 46-48 は、式 (7) の化合物から式 (8) の化合物を製造する方法の発明であり、
4. 請求の範囲 49-57 は、式 (4) の化合物に不斉加水分解活性を有する酵素源を作用させる方法の発明である。

上記式 (3) と式 (6) の化合物は、式 (1) の化合物群に包含されるものではあるものの、調査の結果、式 (1) の化合物群は、下記文献に多数開示されているように、新規なものではなく、PCT規則 13.2 における特別な技術的特徴となりうるものではない。

文献1: PORTER, Ned A. et al., Control of Dispersity and Stereochemistry in Free Radical Telomerizations: A Radical Addition, Cyclization, Chain Transfer (ACT) Strategy, Journal of the American Chemical Society, 1994, 116(22), 10255-66
(化合物 19a-d)

文献2: JOENSSON, Stig et al., Enantiomers of methyl-substituted analogs of (Z)-5-decenyl acetate as probes for the chirality and complementarity of its receptor in *Agrotis segetum*: synthesis and structure-activity relationships, Journal of Chemical Ecology, 1993, 19(3), 459-84 (Fig. 2)

文献3: KURTH, Mark J. et al., Asymmetric induction in the Claisen rearrangement of N-allylketene N,O-acetals, Journal of the American Chemical Society, 1985, 107(2), 443-8 (化合物 11r、12s)

文献4: HIROI, Kunio et al., Asymmetric induction reactions. II. Stereochemical studies on asymmetric [2,3] sigmatropic rearrangements using chiral ketenimines, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(11), 4691-700 (Chart 2)

文献5: J P 58-26847 A (住友化学工業株式会社) 1983.02.17 (化合物番号 15)

また、その他に上記 1. ~ 4. に、上記特別な技術的特徴となりうる他の共通の事項が存在するとも認められない。

したがって、請求の範囲全てに共通する特別な技術的特徴は認められないから、請求の範囲 1-57 が、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であると認めることができない。